

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|---|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L 15/44, A61K 31/565, C07J 1/00 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/03709 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Februar 1997 (06.02.97) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03033 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Juli 1996 (06.07.96) (30) Prioritätsdaten: 195 26 789.3 17. Juli 1995 (17.07.95) DE 196 13 698.9 1. April 1996 (01.04.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LIPP, Ralph [DE/DE]; Jenaer Strasse 8, D-10717 Berlin (DE). EWERS, Christian [DE/DE]; Rheinsteinstrasse 68, D-10318 Berlin (DE). GÜNTHER, Clemens [DE/DE]; Gottschedstrasse 26, D-13357 Berlin (DE). RIEDL, Jutta [DE/DE]; Flensburger Strasse 14, D-10557 Berlin (DE). TÄUBER, Ulrich [DE/DE]; Ostender Strasse 3, D-13353 Berlin (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | |
| (54) Title: AGENT, FOR TRANSDERMAL APPLICATION, CONTAINING ESTERS OF 3-KETODESOGESTREL (54) Bezeichnung: MITTEL ZUR TRANSDERMALEN APPLIKATION ENTHALTEND ESTER DES 3-KETODEGESTREL (57) Abstract <p>Described is an agent for transdermal application, characterized in that it contains esters of 13-ethyl-17β-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17α-pregn-4-ene-20-yne-3-one with 1 to 20 carbon atoms in the ester group, optionally in combination with one or two oestrogens.</p> (57) Zusammenfassung <p>Ein Mittel zur transdermalen Applikation wird beschrieben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es Ester des 13-Ethyl-17β-hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen in Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder zwei Estrogen(en) enthält.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

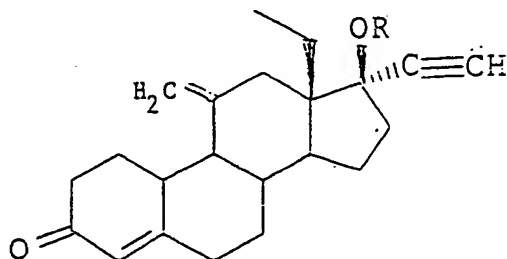
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE | Niger |
| AU | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LJ | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LK | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Estland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauretanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |

MITTEL ZUR TRANSDERMALEN APPLIKATION ENTHALTEND ESTER DES 3-KETODEGESTREL

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur transdermalen Applikation, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) enthält.

Diese Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin R einen Acylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Vorzugsweise betrifft die Erfindung solche Mittel zur transdermalen Applikation enthaltend Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen im Acylrest und insbesondere solche Mittel die Alkanoyl ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkanoylrest enthalten. Als geeignete bislang unbekannte Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons seien dessen Acetat, dessen Butyrat und insbesondere dessen Hexanoat besonders hervorgehoben, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind und deren Herstellung an späterer Stelle beschrieben wird.

13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on selbst ist bekanntlich eine Substanz mit außergewöhnlich hoher gestagener Wirksamkeit, welche in Form ihres Prodrugs 13-Ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-17 β -ol (J. of Steroid Biochem., 14, 1981, 175ff und Europ. J. of Clin. Pharmacol., 15, 1979, 349ff), in Kombination mit estrogen wirksamen Verbindungen

zur Herstellung von oral zu applizierenden Mitteln mit konzeptionsverhindernder Wirkung (Marvelon®) verwendet wird.

Es wurde nun gefunden, daß die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons überraschenderweise gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogenen oft besser zur Herstellung eines Mittels zur transdermalen Applikation der Wirkstoffe verwendet werden kann, als Kombinationspräparate, die das 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on selbst enthalten.

Durch die Veresterung der 17 β -ständigen Hydroxylgruppe des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons werden die physikochemischen Eigenschaften dieser Substanz gezielt und bioreversibel im Sinne einer Pro-drug-Bildung verändert.

Vergleicht man die Hautpenetration des Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit der seiner Ester, so zeichnen sich letztere im allgemeinen durch deutlich höhere transdermale Flüsse aus. Dies gilt vor allem bei der Verarbeitung der Ester in Matrix-Transdermalsystemen, wie beispielsweise solche vom Acrylat-Typ (wie sie an späterer Stelle in Beispiel 2 beschrieben sind).

Die außergewöhnlich hohen transdermalen Flüsse erklären sich insbesondere aus den überraschend günstigen Löslichkeiten, die für die genannten Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons in den üblichen Hauthaftklebern und deren Mischungen mit Cosolventien respektive Penetrationsverstärkern gefunden wurden. Aufgrund dieser Eigenschaft können nun erstmals hochbeladene und stabile Matrixtransdermalsysteme mit molekulardispers verteilten Pro-drugs hergestellt werden. Selbst Wirkstoffbeladungen, die auf molekularer Basis um den Faktor 15 höher sind als die vergleichbaren für 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on selbst realisierbaren, führen zu stabilen Systemen. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on-haltigen Systemen, die aus der WO 94/04157 vorbekannt sind, da das Konzentrationsgefälle zwischen Transdermalsystemen und Haut maßgeblich für die Höhe der erreichbaren transdermalen Flüsse verantwortlich ist.

So ist es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels möglich, mit vergleichsweise kleinen Transdermalsystemen hohe gleichmäßige Flüsse von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons zu erzielen.

Es wurde bereits erwähnt, daß das erfindungsgemäße Mittel neben dem Gestagen noch ein oder mehrere Estrogene enthalten kann. Geeignete Estrogene sind beispielsweise das Estradiol, das Estriol, das Ethinylestradiol, das Mestranol, das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (WO 88/01275), das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) und deren Ester (EP-A 163596), wie das Estradioldipropionat, das Estradioldihexanoat und das Estradioldidecanoat. Diese erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten neben 1 oder 2 Gestodenestern vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 Estrogen(e).

Zur Herstellung pharmazeutischer Präparate kann der Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in geeigneten flüchtigen Lösungsmitteln und/oder penetrationsverstärkenden Mitteln gelöst oder suspendiert werden. Die erhaltenen Lösungen oder Suspensionen können mit den üblichen Hilfsstoffen, wie Matrixbildnern und Bakteriziden versetzt und gegebenenfalls nach Sterilisation in übliche Dosierbehältnisse abgefüllt werden. Andererseits ist es aber auch möglich, diese Lösungen oder Suspensionen unter Einbeziehung von Emulgatoren und Wasser zu Lotionen oder Salben weiterzuverarbeiten. Man kann auch – gegebenenfalls unter Zugabe von Treibgas – Sprays herstellen, die in den üblichen Dosierbehältnissen abgefüllt werden können.

Geeignete flüchtige Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, Ketone oder niedere Carbonsäureester wie Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Ethylacetat, polare Ether, wie Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe, wie n-Hexan, Cyclohexan oder Benzin oder auch Halogenkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan, Trichlortrifluorethan und Trichlorfluormethan. Es bedarf keiner Erläuterung, daß auch Gemische dieser Lösungsmittel geeignet sind.

Geeignete penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise ein- oder mehrwertige Alkohole, wie Ethanol, 1,2-Propandiol oder Benzylalkohol, gesättigte und ungesättigte Fettalkohole mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Laurylalkohol oder Cetylalkohol, Kohlenwasserstoffe, wie Mineralöl, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Stearinsäure oder Ölsäure, Fettsäureester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen oder Dicarbonsäurediester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen.

Fettsäureester, die sich penetrationverstärkende Mittel eignen, sind beispielsweise solche der Essigsäure, Capronsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure oder Ölsäure, wie zum Beispiel die Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec.-Butylester, Isobutylester, tert.-Butylester oder Monoglycerinester dieser Säuren. Besonders bevorzugte Ester sind solche der Myristinsäure oder Ölsäure, wie deren Methylester, deren Isopropylester oder deren Monoglycerinester. Geeignete Dicarbonsäurediester sind beispielsweise das Diisopropyladipat, Diisobutyladipat und Diisopropylsebacat.

Weitere penetrationsverstärkende Mittel sind Phosphatidderivate, wie das Lecitin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoff und seine Derivate oder Ether wie zum Beispiel Diethylenglycolmonoethylether oder Dimethylisosorbid. Es bedarf keiner näheren Erläuterung, das auch Gemische dieser penetrationsverstärkenden Mittel zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels geeignet sind.

Die Konzentration, in welcher der Wirkstoff- oder das Wirkstoffgemisch optimalerweise in dem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, beträgt für die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons üblicherweise 0,01 bis 40 Gewichtsprozent. Bei den Estrogenen ist die Konzentration naturgemäß von der Art des verwendeten Wirkstoffs und der angestrebten Einzeldosis abhängig, sie muß im Einzelfall mittels der dem Fachmann geläufigen Vorversuche, wie zum Beispiel der Bestimmung der erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen im Plasma, nach dermalen Applikation ausgewählter erfindungsgemäßer Systeme ermittelt werden. Im allgemeinen werden auch hier Wirkstoffkonzentrationen von 0,01 bis 25 Gewichtsprozent Estrogen im erfindungsgemäßen Mittel ausreichend sein. Das Gewichtsverhältnis von dem Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons zu dem oder den Estrogen(en) liegt bei den Kombinationspräparaten bei 5:1 bis 1:10.

Die therapeutisch erforderliche transdermale Tagesdosis ist indikationsabhängig und liegt im Bereich von ca. 30-120 μ g 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on pro Tag. Die Ester des 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons werden equimolar dosiert, um die Molekulargewichtserhöhung durch die Prodrug-Bildung zu berücksichtigen. Beispielsweise beträgt die Tagesdosis für das 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on ca. 40-150 μ g. Bezogen auf ein

Transdermalsystem mit 20cm^2 Fläche bedeutet dies, daß transdermale Flüsse von bis zu $0,3\mu\text{g}$ des 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on/ cm^2/h erforderlich sind. In in vitro-Studien mit geeigneten Formulierungen konnte gezeigt werden, daß diese deutlich übertroffen werden.

Eine sehr gleichmäßige Applikation mit eingestellter Dosierung des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches kann man erzielen, wenn man den Wirkstoff oder das Gemisch in ein transdermales therapeutisches System (TTS) einbettet. Geeignete transdermale therapeutische Systeme sind solche, die man üblicherweise zur percutanen Applikation von Wirkstoffen anwendet (Yie W. Chien: "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker Inc., New York and Basel 1987, Dr. Richard Baker: "Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984" und "Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984-1986 and Enhancers" Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328-2228).

So kann man beispielsweise ein solches transdermales therapeutisches System verwenden, welches aus

a) einer undurchlässigen Deckschicht,
in bis drei an der Deckschicht haftenden, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons

gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder

b) einer mit einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehen Abdeckung,
ein bis drei (jeweils) eine Haftkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons
gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, oder

c) einer undurchlässigen Deckschicht,
ein bis drei an oder in der Deckschicht befindlichen, den oder die Ester des 13-Ethyl-
17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons,
gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und gegebenenfalls penetrations
verstärkende Mittel enthaltenden Arzneimittelreservoir(e),
ein bis drei für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht(en)
einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende
Hauthaftkleber-Schicht und einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Variante a) stellt ein einfaches
Matrixsystem dar. Es kann beispielsweise von runder, ovaler oder rechteckiger Form
sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Lösung oder Suspension von bis zu 40 Gewichtsprozent Wirkstoff oder
Wirkstoffgemisch, 0-40 Gewichtsprozent eines penetrationsverstärkenden Mittels, 30-
70 Gewichtsprozent eines medizinisch üblichen Klebers aufgefüllt mit einem
geeigneten flüchtigen Lösungsmittels zu 100 Gewichtsprozent wird auf eine plane
undurchlässige Deckschicht gestrichen. Nach dem Trocknen kann auf diese Schicht
eine zweite und gegebenenfalls später sogar eine dritte gegebenenfalls Wirkstoff,
penetrationsverstärkende Mittel und Kleber enthaltende Schicht aufgetragen und
getrocknet werden. Dann wird das Matrixsystem mit einer abziehbaren Schutzschicht
versehen.

Verwendet man einen medizinisch üblichen Matrixbildner, der nach dem Trocknen
des Systems nicht oder nicht ausreichend auf der Haut haftet, so kann man das System
vor dem Aufbringen der abziehbaren Schutzschicht noch zusätzlich mit einem
Hauthaftkleber abdecken oder umgeben.

Geeignete Lösungsmittel und penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise die
bereits erwähnten Flüssigkeiten dieser Art. Als medizinisch übliche Kleber eignen
sich beispielsweise Polyacrylate, Silicone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrol-
Butadien-Kopolymere sowie natürliche oder synthetische Kautschuke, wie zum
Beispiel Polyisobutylene. Als weitere Matrixbildner kommen Celluloseether,
Polyvinylverbindungen oder Silikate in Betracht. Zur Erhöhung der Klebrigkeit
können der erhaltenen Matrix die üblichen Additive, wie zum Beispiel klebrig
machende Harze und Öle zugesetzt werden. Darüber hinaus können
Kristallisationsinhibitoren wie zum Beispiel Kollidon[®] VA 64 zur Erhöhung der

physikalischen Stabilität des Systems eingesetzt werden wie beispielsweise in der WO 93/08797 beschrieben.

Als Schutzschicht eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluorpolymerbeschichtet.

Als Deckschicht kann man bei diesem System beispielsweise 10 bis 100 μm dicke Folien aus Polyethylen oder Polyester wahlweise pigmentiert oder metallisiert verwenden. Die hierauf aufgebrachte Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 20 bis 500 μm . Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über eine Fläche von 5 bis 100 cm^2 .

Bei mehrschichtigen Matrixsystemen kann beispielsweise in die an der undurchlässigen Deckschicht aufgetragenen Matrix das den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons und gegebenenfalls die Penetrationsverstärker eingebracht werden, während die darunter befindliche Schicht oder Schichten die Estrogene und gegebenenfalls ebenfalls Penetrationsverstärker enthält. Andererseits ist es aber auch möglich in einem solchen transdermalen System mehrere wirkstoffhaltige Matrices nebeneinander anzuordnen.

Ein transdermales therapeutisches Matrixsystem gemäß Variante b kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Abdeckung wird mit einem Hauthaftkleber beschichtet. Dann klebt man auf diese pro TTS ein bis drei ausgestanzte Areale einer mit einer undurchlässigen Abdeckung versehenen, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on, gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschichten so auf, daß die Abdeckung einen ausreichenden Rand zur Befestigung auf der Haut und bei mehreren Arealen auch ausreichende Zwischenräume besitzt und versieht sie mit einer abziehbaren Schutzschicht. Die in diesen Matrixsystem verwendeten Materialien können die gleichen sein, wie in denjenigen der Variante a.

Ein transdermales therapeutisches Reservoirsystem gemäß Variante c kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt dargestellt werden;

Eine undurchlässige Folie wird durch Wärme und/oder Zug so verformt, daß eine bis drei 0,1 bis 3 ml fassende Ausbuchtungen entstehen. Diese wird mit einer wirkstoffhaltigen Lösung oder Suspension enthaltend 1 – 50 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch mit einem penetrationsverstärkenden Mittel gefüllt. Die wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension kann auch mit bis zu 10 Gewichtsprozent Matrixbildner verdickt sein.

Als Abdeckung des Reservoirs zur Haut hin dient eine aufgeschweißte oder aufgeklebte durchlässige Polymerschicht, auf welche eine durchlässige Hauthaftkleberschicht und eine abziehbare Schutzschicht angebracht wird.

Es können bei diesem System die oben erwähnten penetrationsverstärkenden Mittel angewendet werden. Als durchlässige Polymerschicht wird beispielsweise eine 20 bis 200 µm dicke Folie aus Celluloseestern, Celluloseethern, Siliconen oder Polyolefinverbindungen verwendet. Durch Variation dieser Polymerschicht läßt sich die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches innerhalb weiter Grenzen variieren.

Als Kleber und Schutzschicht eignen sich die gleichen Materialien, die bei dem transdermalen therapeutischen System gemäß Variante a beschrieben sind.

Bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit zwei oder drei nebeneinander angeordneten wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder Arzneimittelreservoirien ist es oft zweckmäßig in dem einen den oder die Ester des 13-Ethyl-17β-hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-ons und in dem anderen das oder die Estrogene einzubringen. In derartigen Fällen können die wirkstoffhaltigen Matrixsysteme oder Arzneimittelreservoirie nicht nur unterschiedliche Wirkstoffe sondern zusätzlich auch noch unterschiedliche penetrationsverstärkende Mittel enthalten.

Im Falle der Matrixsysteme gemäß Variante a oder b muß man für einen ausreichenden Abstand der Areale Sorge tragen um eine Diffusion der Wirkstoffe in das jeweils andere Areal zu unterbinden. Im Falle der Reservoirsysteme gemäß Variante c ist es möglich, die einzelnen Reservoirie mit unterschiedlich durchlässigen Polymerschichten zu versehen um so den Diffusionsfluß der einzelnen Wirkstoffe den jeweiligen Bedürfnissen anzupassen.

Weitere Merkmale der erfindungsgemäßen transdermalen Systeme seien anhand der beigelegten, nicht maßstabgerechten Zeichnungen erläutert.

Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch ein einfaches rundes Matrixsystem gemäß Variante a ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 1 und der arzneimittelhaltigen Matrixschicht 2.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch ein Matrixsystem gemäß Variante b ohne die abziehbare Schutzschicht. Fig. 3 zeigt die Aufsicht auf dieses System. Das System besteht aus der Abdeckung 3, die mit einer Haftkleberschicht 4 versehen ist. An dieser Haftkleberschicht sind mittels undurchlässiger Abdeckungen 5 und 7 zwei arzneimittelhaltige Matrixschichten 6 und 8 befestigt.

Fig. 4 zeigt einen Querschnitt durch ein rundes einkammeriges Reservoirsystem gemäß Variante c ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 9, dem Arzneimittelreservoir 10, der durchlässigen Polymerschicht 11 und der Hauthaftkleberschicht 12.

Fig. 5 zeigt einen Querschnitt durch ein rundes zweikammeriges Reservoirsystem gemäß Variante c ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 13, den beiden halbkreisförmigen Arzneimittelreservoir 14 und 15, der durchlässigen Polymerschicht 16 und der Hauthaftkleberschicht 17.

Neben transdermalen therapeutischen Systemen eignen sich auch weitere galenische Zubereitungen zur transdermalen Applikation der Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons.

Ein Emulsionsgel zur transdermalen Applikation besteht beispielsweise aus dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, penetrationsverstärkenden Mitteln, Emulgatoren (wobei amphiphile Vertreter der penetrationsverstärkenden Mittel als Emulgatoren dienen können) und gegebenenfalls Matrixbildnern. Eine typische Rezeptur besteht aus 0,1 – 25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0 – 10 Gewichtsprozent Emulgator, 0 – 5 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0 bis 50 Gewichtsprozent penetrationsverstärkenden Mitteln und Wasser zu 100 Gewichtsprozent. Das Mittel wird in üblicher Weise emulgiert, und erforderlichenfalls mit den üblichen Antioxidantien, Konservierungstoffen etc. versetzt.

Einphasige Gele erhält man beispielsweise durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs oder das Wirkstoffgemisches in Lösungsmitteln wie Wasser, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, gegebenenfalls unter Zusatz von penetrationsverstärkenden Mitteln und verdicken mit Matrixbildnern.

Typische Rezepturen für solche Gele enthalten 0,01 – 25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 1 – 20 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0 bis 40 Gewichtsprozent penetrationsverstärkende Mittel ergänzt mit dem Lösungsmittel zu 100 Gewichtsprozent.

Auch diese Gele können gewünschtenfalls Antioxidantien, Konservierungsstoffe etc. enthalten.

Eine typische Sprayrezeptur ist beispielsweise folgende:

1-25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0-20 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0-60 Gewichtsprozent penetrationsverstärkende Mittel ergänzt mit Lösungsmitteln und gegebenenfalls Treibmitteln zu 100 %. Verwendet man Druckgaspackungen, so kann das Treibmittel entfallen.

Die erfindungsgemäßen Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on-enthaltenden Mittel zur transdermalen Applikation können zur Behandlung der gleichen Erkrankungen angewendet werden, wie die vorbekannten, beispielsweise oral zu applizierenden Mittel die hochwirksame Gestagene enthalten. Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen gegebenenfalls estrogenhaltigen Präparate auch zur Konzeptionsverhütung Anwendung finden. Besondere Vorteile haben die erfindungsgemäßen Mittel bei der Behandlung von Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung mit relativ hoher Dosierung der Wirkstoffe erfordern. Hier kann die Applikationsfrequenz wesentlich verringert werden und ein wesentlich gleichmäßigerer Blutplasmaspiegel erzielt werden. Vorteilhaft ist ferner, daß gastrointestinale Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind und bei östrogenhaltigen Kombinationspräparaten die erste Leberpassage umgangen wird und daß die Dosis an Estrogen vermindert werden kann.

Diese Vorteile lassen die estrogenfreie Monotherapie der vorliegenden Erfindung als besonders geeignet erscheinen um beispielsweise die Endometriose, gestagenabhängige Tumore, benigne Brusterkrankungen oder das prämenstruelle Syndrom zu behandeln.

Die transdermale Anwendung von Estrogenen in sequentieller oder kontinuierlicher Kombination mit Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons bietet besondere Vorteile, beispielsweise zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisation.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. In ihnen wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

Polyesterfolie von 0,074 mm Dicke (Skotchpak[®] 1009 des Herstellers 3M; Polypropylenfolie (Celgard[®] 2500) des Herstellers Celanese, Linerfolie Skotchpak[®] 1022 und 1360 vom Hersteller 3M; Transferkleber 9871 vom Hersteller 3M, Polyacrylester-Kleber vom Typ Sichello[®] J 6610-21 des Herstellers Henkel KG, Polyisobutylen-Kleber vom Typ Oppanol[®] B 15SF des Herstellers BASF, Polyacrylatester-Kleber vom Typ Gelva[®] Monsanto, Silikonklebstoff vom Typ X-7-4502 des Herstellers Dow Corning und Hydroxypropylcellulose des Typs Klucel[®] HXF des Herstellers Hercules und als Kristallisationinhibitoren Kollidon[®] 12 PF sowie Kollidon[®] VA64 des Herstellers BASF.

A: Mittel zur transdermalen ApplikationBeispiel 1

In 62,4 g einer 50 %igen Lösung von Silikonklebstoff in Benzin werden unter Rühren nacheinander 0,8 g 13-Ethyl-17 β -hexamoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on und 8,0 g Dimethylisoborbid eingetragen. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung des flüchtigen Lösemittels ein gleichmäßiger Film von 40 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einem fluorpolymerbeschichteten Polyester-Liner kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in runde Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch dieses Pflaster ohne Polyester-Liner. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von 0,08 mg/cm² im Mittel.

Beispiel 2

In 80 g einer 50 %igen Lösung von Polyacrylsäureester in Ethylacetat (g:g) werden unter Rühren 10 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on eingetragen und aufbereitet, wie in Beispiel 1 beschrieben.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von 8 mg/cm² im Mittel.

Beispiel 3

In 170 g einer 50 %igen Lösung von Polyisobutylen-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander 5,0 g 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on und 10,0 g Isopropylmyristat unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen

Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 100 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on beträgt im Mittel 0,5 mg/cm².

Beispiel 4

Zu 112 g einer 50 %igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander 3,5 g Estradiol 3,5 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on 7,0 g Isopropylmyristat unter Rühren gelöst bzw. suspendiert. Nach entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 70 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 5 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Estradiol und Ester des 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on liegt gleichermaßen bei je 0,35 mg/cm².

Beispiel 5

Analog Beispiel 1 werden zwei unterschiedliche segmentartige Matrixsysteme hergestellt, die die in Fig. 2 und 3 dargestellte Formgebung haben. Das Matrixsystem I besteht aus der mit einer Polyesterfolie 7 versehenen Matrixschicht 8 folgender Zusammensetzung 1,0 mg 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on, 5,0 mg Isopropylmyristat, 34 mg Acrylatkleberfeststoff und 10 mg Kollidon[®] VA64 und hat eine Fläche von 5 cm².

Beispiel 8

In 76,78 g Ethanol (96 Vol %ig) oder Isopropanol werden nacheinander 0,2 g Estradiol, 0,02 g 17 β -Butyryloxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on 10,0 g 1,2-Propandiol und 10,0 g Isopropylmyristat gelöst. Dann setzt man der Lösung 3 g Hydroxypropylcellulose zu und entfernt aus ihr die Luft. Nach 2 Stunden Quellzeit wird das Gel in Aluminiumtuben mit dreifacher Innenschutzlackierung abgefüllt.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine homogene Wirkstoffverteilung im Gel mit Werten von 95 % bei 105 % des Sollwertes.

Beispiel 9

20,00 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on werden in 1000 g Isopropylmyristat gelöst, steriltfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in Arzneiflaschen á 5 ml abgefüllt.

B:Synthesen:Beispiel 1

5 g 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on werden in 34,5 ml (150 mmol) Hexansäureanhydrid suspendiert, mit 1,04 g N,N-Dimethylaminopyridin versetzt und eine Stunde lang bei 0°C und weitere 18 Stunden lang bei 20°C gerührt. Dann kühlt man die Mischung erneut auf 0°C, versetzt sie mit 2,0 g Kaliumcarbonat und 12,5 ml Methanol, rührt 3 Stunden lang und versetzt mit 10 ml Wasser. Man extrahiert die Mischung mit Essigsäureethylester, wäscht den Essigester-Extrakt, trocknet ihn über Natriumsulfat und engt ihn im Vakuum ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Hexan-Essigsäureethylester 100:0 bis 80:20 chromatographiert und man erhält 5,85 g 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on vom Schmelzpunkt 123-124 °C.

Beispiel 2

Unter den Bedingungen des Beispiels 1, aber unter Verwendung von Acetanhydrid wird das 17 β -Acetyl-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on vom Schmelzpunkt 170-171 °C hergestellt.

Beispiel 3

Unter den Bedingungen des Beispiels 1, aber unter Verwendung von Buttersäureanhydrid wird das 17 β -Butyryloxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on vom Schmelzpunkt 118-119 °C hergestellt.

Patentansprüche

1. Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es ein bis drei Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons und/oder mit einem bis drei Estrogen(en) enthält.
2. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen im Esterrest enthält.
3. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkanoylrest enthält.
4. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Estrogen(e) Estradiol, Estriol, 17 α -Ethinylestradiol, Mestranol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α , 17 β -triol, Mestranol oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden.
5. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
6. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System aus
 - a) einer undurchlässigen Deckschicht,
ein bis drei an der Deckschicht haftenden, der oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber

abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder

b) einer mit einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehen Abdeckung,
ein bis drei (jeweils) eine Haftkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer undurchlässigen Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, oder

c) einer undurchlässigen Deckschicht,
ein bis drei an oder in der Deckschicht befindlichen, den oder die Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons, gegebenenfalls das oder die Estrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Arzneimittelreservoir(e), ein bis drei für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht(en), einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Hauthaftkleber-Schicht und einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

7. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es eine wirkstoffhaltige Matrixschicht oder ein Arzneimittelreservoir enthält.
8. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es zwei oder drei wirkstoffhaltige Matrixschichten oder Arzneimittelreservoirs enthält.
9. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder die Arzneimittelreservoirs unterschiedliche Wirkstoffe enthalten.
10. Verwendung von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) zur Herstellung eines Mittels für die transdermale Applikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches.

11. Verwendung von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Estrogen(e) Estradiol, Estriol, 17 α -Ethinylestradiol, Mestranol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-tien-3 β ,17 α -diol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-tien-3 β ,16 α ,17 α -triol, oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden.
12. Verwendung von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
13. Verwendung von Estern des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen im Esterrest gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es ein transdermales therapeutisches System gemäß Patentanspruch 6 bis 9 ist.
14. Verwendung von estrogenfreien Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 9 zur transdermalen Kontrazeption, zur Behandlung der Endometriose, zur Behandlung von gestagenabhängiger Tumoren und zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms.
15. Verwendung von Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 9 gegebenenfalls in Kombination mit estrogenhaltigen Mitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung, zur Zyklusstabilisation und zur transdermalen Kontrazeption.

16. Ester des 13-Ethyl-17 β -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-ons mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkanoylrest.
17. 17 β -Acetoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on
18. 17 β -Butyryoxy-13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on
19. 13-Ethyl-17 β -hexanoyloxy-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on

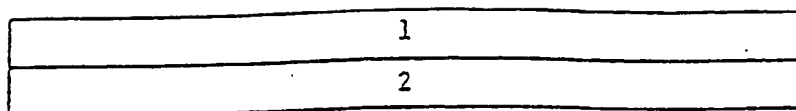


Fig. 1

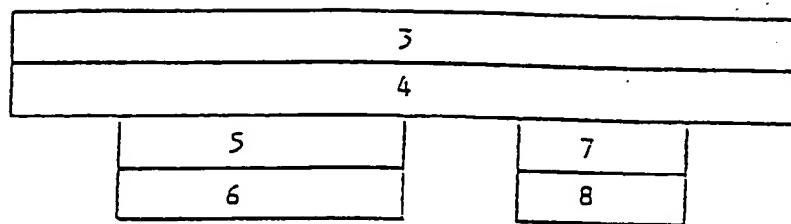


Fig. 2

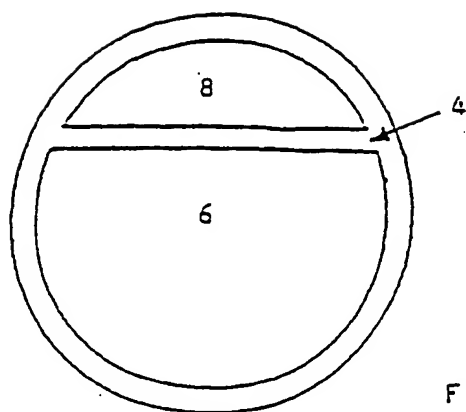


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/EP 96/03033A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L15/44 A61K31/565 C07J1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO 95 17896 A (AKZO NOBEL) 6 July 1995 | 1-7, 10-17 |
| Y | see the whole document | 18,19 |
| E | & EP 0 737 477 A (AKZO NOBEL N.V.) 16 October 1996 see page 2, line 42 - line 51 see page 3, line 20 - line 21 see page 4, line 39 - line 53 --- | 1-7, 10-17 |
| Y | STERIODS, vol. 41, no. 3, 1983, pages 419-442, XP002019735 BIALY G. ET AL : "Long acting contraceptive agents : structure activity relationships in a series of norethisterone and levonorgestrel esters" see page 429; table 1 see page 435 - page 436; table 2 --- -/- | 18,19 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 1996

Date of mailing of the international search report

07.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application

PCT/EP 96/03033

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | DE 42 40 806 A (SCHERING AG) 9 June 1994 see column 1, line 54 - line 60 see column 3, line 16 - line 50 see column 4, line 28 - line 37 see column 7 - column 8; example 3 --- | 8,9 |
| X | TETRAHEDRON, vol. 50, no. 36, 5 September 1994, pages 10709-10720, XP000611446 SCHWARZ S. ET AL: "Synthesis of 13-Ethyl-11-methylene-18,19-dinor-17alpha- pregn-4-20-yn-17-ol (Desogestrel) and its Main Metabolite 3-oxo Desogestrel" see page 10713; table 6 --- | 16,17 |
| A | WO 94 04157 A (SCHERING AG) 3 March 1994 cited in the application see the whole document --- | 1-19 |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 20, 15 May 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 248340, HIROSHI K. ET AL: "Transdermal preparations containing 3-ketodesogestrel and optionnal 17.beta estradiol" XP002019314 see abstract & DATABASE WPI Section Ch, Week 9512 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-085339 & JP 07 010 760 (SEKISUI CHEM IND CO LTD) , 13 January 1995 see abstract | 1-19 |
| A | & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 95, no. 4, 31 May 1995 & JP 07 010760 A (SEKISUI CHEM CO LTD), 13 January 1995, see abstract ----- | 1-19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/ 03033

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 14 and 15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out, based on the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application

PCT/EP 96/03033

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| WO-A-9517896 | 06-07-95 | AU-A- 1281895 CA-A- 2176824 EP-A- 0737477 FI-A- 962618 NO-A- 962694 ZA-A- 9410333 | 17-07-95 06-07-95 16-10-96 25-06-96 26-06-96 04-12-95 |
| DE-A-4240806 | 09-06-94 | NONE | |
| WO-A-9404157 | 03-03-94 | DE-A- 4227989 AU-A- 4950493 CA-A- 2141690 EP-A- 0655916 FI-A- 950774 HU-A- 69406 JP-T- 8500584 NO-A- 950626 | 09-06-94 15-03-94 03-03-94 07-06-95 20-02-95 28-09-95 23-01-96 20-02-95 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/03033

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61L15/44 A61K31/565 C07J1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K C07J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | WO 95 17896 A (AKZO NOBEL) 6.Juli 1995 | 1-7, 10-17 |
| Y | siehe das ganze Dokument | 18,19 |
| E | & EP 0 737 477 A (AKZO NOBEL N.V.) 16.Oktober 1996 siehe Seite 2, Zeile 42 - Zeile 51 siehe Seite 3, Zeile 20 - Zeile 21 siehe Seite 4, Zeile 39 - Zeile 53 --- | 1-7, 10-17 |
| Y | STERIODS, Bd. 41, Nr. 3, 1983, Seiten 419-442, XP002019735 BIALY G. ET AL : "Long acting contraceptive agents : structure activity relationships in a series of norethisterone and levonorgestrel esters" siehe Seite 429; Tabelle 1 siehe Seite 435 - Seite 436; Tabelle 2 --- -/- | 18,19 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16.Dezember 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07.01.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentnaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | DE 42 40 806 A (SCHERING AG) 9.Juni 1994 siehe Spalte 1, Zeile 54 - Zeile 60 siehe Spalte 3, Zeile 16 - Zeile 50 siehe Spalte 4, Zeile 28 - Zeile 37 siehe Spalte 7 - Spalte 8; Beispiel 3 --- | 8,9 |
| X | TETRAHEDRON, Bd. 50, Nr. 36, 5.September 1994, Seiten 10709-10720, XP000611446 SCHWARZ S. ET AL: "Synthesis of 13-Ethyl-11-methylene-18,19-dinor-17alpha- pregn-4-20-yn-17-ol (Desogestrel) and its Main Metabolite 3-oxo Desogestrel" siehe Seite 10713; Tabelle 6 --- | 16,17 |
| A | WO 94 04157 A (SCHERING AG) 3.März 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument --- | 1-19 |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 20, 15.Mai 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 248340, HIROSHI K. ET AL: "Transdermal preparations containing 3-ketodesogestrel and optionnal 17.beta estradiol" XP002019314 siehe Zusammenfassung & DATABASE WPI Section Ch, Week 9512 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 95-085339 & JP 07 010 760 (SEKISUI CHEM IND CO LTD) , 13.Januar 1995 siehe Zusammenfassung & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 95, no. 4, 31.Mai 1995 & JP 07 010760 A (SEKISUI CHEM CO LTD), 13.Januar 1995, siehe Zusammenfassung ----- | 1-19 |
| A | | 1-19 |

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
**Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 14 und 15
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführte Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akten

PCT/EP 96/03033

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO-A-9517896 | 06-07-95 | AU-A- 1281895 | 17-07-95 |
| | | CA-A- 2176824 | 06-07-95 |
| | | EP-A- 0737477 | 16-10-96 |
| | | FI-A- 962618 | 25-06-96 |
| | | NO-A- 962694 | 26-06-96 |
| | | ZA-A- 9410333 | 04-12-95 |
| ----- | | | |
| DE-A-4240806 | 09-06-94 | KEINE | |
| ----- | | | |
| WO-A-9404157 | 03-03-94 | DE-A- 4227989 | 09-06-94 |
| | | AU-A- 4950493 | 15-03-94 |
| | | CA-A- 2141690 | 03-03-94 |
| | | EP-A- 0655916 | 07-06-95 |
| | | FI-A- 950774 | 20-02-95 |
| | | HU-A- 69406 | 28-09-95 |
| | | JP-T- 8500584 | 23-01-96 |
| | | NO-A- 950626 | 20-02-95 |
| ----- | | | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.